

THESIS

München

1968

**Das Problem der erblichen Disposition
hinsichtlich Beginn und Verlauf
des Magenkarzinoms**

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
MEDICAL CENTER
STANFORD, CALIF. 94305

GERD SOMMER



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Chirurgischen Privatklinik Dr. Krecke

Chefarzt: Prof. Dr. W. Fick

Das Problem der erblichen Disposition hinsichtlich

Beginn und Verlauf des Magenkarzinoms

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt

von

Gerd Sommer

aus

München

München 1968

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. Fick
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Zenker
Dekan:	Prof. Dr. Marguth
Tag der mündlichen Prüfung:	10. 12. 1968

EINLEITUNG

Kaum eine Thematik im medizinischen Fragenkomplex erfährt derzeit mehr Aufmerksamkeit und kaum ein anderes Gebiet wird mit derart intensiver Arbeit nach neuen Erkenntnissen durchforscht als der Bereich der Krebsforschung.

Im besonderen trifft dies auf das Problem des Magenkarzinoms zu; zum einen wegen seiner relativen Häufigkeit - der Magenkrebs steht heute immer noch an erster Stelle aller Krebsarten -, zum anderen wegen seiner immer noch verhältnismäßig unbefriedigenden Prognose und schließlich wegen der lebhaften Diskussion in Kreisen, denen es zum Teil fachlicher Kompetenz und medizinischer Qualifikation fast gänzlich mangelt.

In der vorliegenden Arbeit soll der Versuch gemacht werden, das Problem des Krebses von einer Seite zu betrachten, die seit Anbeginn dieser Krankheit immer schon Anlaß zu Hypothesen und Vermutungen gab und erst in letzter Zeit Ansatzpunkt für gezielte wissenschaftliche Untersuchungen war: Inwieweit kann bei der Krebserkrankung eine Erbdisposition angenommen werden und welche Schlüsse darf man daraus speziell für das Magenkarzinom ziehen. Die Begrenzung bezüglich dieses Themas wurde bewußt sehr eng gewählt; die Absicht war es, den anfallenden Komplex nur nach speziellen Gesichtspunkten zu bearbeiten. Es galt bei dieser Arbeit, die wesentlichen Probleme der Fragestellung in knapper Form darzustellen und eine präzise Antwort zu finden. Es würde den Rahmen der Arbeit sprengen, sollte im Verlauf der Abhandlung das Problem der Krebsentstehung und seine sich daraus ergebenden zahlreichen und vielfältigen Ergebnisse ebenfalls aufgezeigt werden. Die Kenntnis hierüber darf für die folgenden Untersuchungen als Voraussetzung betrachtet werden, umso mehr, als gerade über diese Themen eine fast nicht mehr zu überblickende Menge von Fachliteratur existiert und beinahe täglich Erweiterung erfährt.

ALLGEMEINER TEIL

Die Fragestellung nach der Erbllichkeit des Magenkarzinoms kann vom Gesamtkrebsproblem her betrachtet werden, da für die Magenkrebsentstehung bezüglich der genetischen Bedingungen dieselben Voraussetzungen gelten wie für jede andere Krebsart.

Nach den Erkenntnissen der neueren Genetik ist die Desoxyribonukleinsäure (DNS) die ertragende Substanz. Vermutlich stellt die Aufeinanderfolge je dreier Purin- bzw. Pyrimidinbasen in der Regel die genetische Information für eine Aminosäure des Proteins dar. Gleichzeitig hat die DNS die Starterfunktion für die sogenannte Boten-Ribonukleinsäure (RNS), durch welche wiederum die Information an die Funktionsstrukturen im Plasma weitergegeben wird.

Bei der (chemisch) induzierten Kanzerogenese kann nun unter obigen Aspekten diese chemische Substanz entweder an der Informationsstruktur der DNS angreifen, was einer Genmutation auf molekularer Basis gleicht, oder ihre Startfunktion verändern, d. h. die Regulation der Genwirkung bei intaktem DNS-Code beeinflussen. Es ist sehr wahrscheinlich, daß die Kanzerogenität durch eine Basen- und damit Codeänderung der DNS mitverursacht wird, und zwar an der 7-Stelle des Guanins.

Bei Tierversuchen nach chronischer Fütterung von Buttergelb (GLÄSS und MAR-QUARDT) und Diaethylnitrosamin (GRUNDMANN) wird an den Veränderungen der Chromosomenzahl, des DNS-Gehalts der Interphasenkerne und ihres RNS-Proteinstoffwechsels gezeigt, daß auch die Regulation der Genwirkung bei der Kanzerogenese tiefgreifend verändert wird.

Es konnte also, vorerst nur für Nitrosamine und Nitrosamide, experimentell gezeigt werden, daß deren kanzerogene Wirkung sowohl auf einer Änderung der Regulation der Genwirkung als auch auf einer Änderung der DNS beruht, wobei letzteres einer Mutation gleichkommt.

Um die Auswirkungen dieses Mutationsmechanismus, der ja auch für das Auftreten der erblich bedingten Geschwülste verantwortlich ist, erfassen zu können, gibt es verschiedene praktische Möglichkeiten; und zwar Stammbaumuntersuchungen, Zwillingsforschung und statistische Massenerhebungen.

Die genetische Erforschung des Krebses wurde eingehend intensiviert durch die Züchtung genetisch reiner Tierstämme, z. B. von Mäusen (MAUD SLYE). Durch diese Schaffung "physiologischer Monstrositäten" (LOEB) wurde erreicht, daß sich die Versuchstiere der Erbmasse nach annähernd wie eineiige Zwillinge verhalten und so für Vererbungsforschungen relativ ideal sind. Dabei zeigte nun LITTLE anhand spezieller Impftumoren, daß deren Übertragbarkeit von nicht weniger als 14 Genen abhängig sein kann. LYNCH, STRONG, BITTNER, McDOWELL und DOBROWOLSKAJA-SAWADSKAJA kommen zu dem Schluß, daß eine Vererbung des Krebses zwar besteht, aber von Tumor zu Tumor abwechselt; d. h. auf einen bestimmten Fall angewendet, nicht genau berechenbar ist. Die Wirkung der verschiedenen Faktoren bei den einzelnen Tumorstämmen besteht darin, daß sie durch ihr Zusammenspiel den günstigen Boden für die Entwicklung des Krebses schaffen. Es ist das Zusammenwirken mannigfaltiger, erblich bedingter Umstände anatomischer, physiologischer und immunologischer Natur, welches die Eigenschaften dieses Bodens bedingen, auf dem Krebs gedeihen kann.

OBERLING kommt zu dem Ergebnis, daß sich kein isolierter "Krebsfaktor" finden läßt, kein Gen, keine Kombination von Genen, die durch ihr Vorkommen allein Krebs hervorrufen können. Krebs selbst wird nicht vererbt, sondern eine Kombination von Umständen, die die Entstehung des Krebses beeinflußt und vielleicht begünstigt. Krebsvererbung ist nicht die erbliche Übertragung einer Krankheit, sondern einer bestimmten Konstitution. Allerdings schränkt er selbst diese Feststellungen zugunsten einiger "seltener Ausnahmen" ein.

BAUER weist darauf hin, daß bis heute mendelistisch vererbte Krebsanlagen im Geschlechtschromosom nicht erwiesen seien, und meint, die Krebserkrankung als solche werde nicht direkt vererbt. Was vererbt wird, ist eine relative Potenz zur Krebsentstehung, die allerdings noch nicht mit einer unspezifischen erblichen Allgemeindisposition gleichgestellt werden darf. Die Tatsache, daß die weiblichen Geschlechtsorgane das Plus an Krebs bei den Frauen bedingen, weist wohl mehr auf postfetale, körpereigene, besonders endokrine Einwirkungen im Zusammenhang mit der Funktion dieser Organe hin und lasse vorerst noch keinen sicheren Nachweis für bestimmte geschlechtsspezifische Erbanlagen bei der Krebsgenese zu. Soweit beim Menschen eine Mitwirkung von Erbanlagen festgestellt ist, handelt es sich um einige

wenige Präkanzerosen, d. h. um die Vererbung einer Fähigkeit oder Neigung der Gewebe oder Organe, bei gleichzeitigem Hinzukommen äußerer Einwirkungen mit krebssiger Gewebsentartung zu reagieren. Mehr könne man völlig zweifelsfrei bisher nicht sicherstellen.

Ähnlich äußert sich auch FABER, der seinerseits der Ansicht ist, daß Krebs als spezifische Krankheit nicht vererbt wird, sondern eher bestimmte Anlagen zu irgendwelchen Störungen, z. B. der Gewebsdifferenzierung oder des Stoffwechsels, die erst durch Hinzutreten von Noxen die Krebsentstehung begünstigen. Auch CAMERON sieht in der Erbllichkeit nur einen Teil eines Komplexes krebsfördernder Kräfte, wobei er die Wichtigkeit und den Einfluß dieses Faktors nicht in Abrede stellt. HANHART und ANDERSON sehen sich ebenfalls noch nicht in der Lage, die Auswirkung der genetischen Faktoren eindeutig nachzuweisen, obwohl sie deren Rolle bei der Krebsgenese nicht unterschätzen.

SCHINZ, COCCHI und NEUHAUS kommen auf Grund ihrer umfangreichen Stamm- baum- und Familienforschung zu folgenden Ergebnissen: Beim Menschen, bei dem im Gegensatz zu Tierstämmen die Voraussetzung eines genetisch einheitlichen Versuchsmaterials nicht zu erfüllen ist, ist die Frage der Mitwirkung der Erbmasse und anderer Faktoren bei der Entstehung von bösartigen Tumoren noch nicht einwandfrei zu beantworten. Es scheint sich um ein Zusammenwirken einer ganzen Anzahl von Erbanlagen, von äußeren und inneren Faktoren zu handeln, die je nachdem mehr oder weniger stark einwirken, und die selbst für sich allein nicht krebserzeugend sind.

Das gehäufte Vorkommen von Karzinomen in der nahen Verwandtschaft von Karzinomträgern beweist nach SCHINZ das Vorliegen einer erblichen Disposition speziell für den Typus des Karzinoms. Das Erbgut spielt aber seines Erachtens beim menschlichen Krebs nur insoweit mit, als es günstige oder ungünstige Bedingungen schafft, an denen weitere äußere Noxen angreifen können. Der Krebs ist die Resultante des Zusammenspiels von Anlage und Umwelt.

LENTZ ist der Ansicht, daß für die Manifestation eines Krebses einerseits Regenerationsvorgänge, die durch exogene Faktoren, Umweltseinflüsse und Reize hervorgerufen werden, eine ausschlaggebende Rolle spielen, sodaß die Mehrzahl der Krebse



Abb. I: Beispiel von Krebshäufung innerhalb einer Familie anhand zweier Stammbäume (nach LENTZ)
 ● an Magenkrebs verstorben
 ● an Gebärmutterkrebs verstorben
 +

solchen exogenen Faktoren im Zusammenwirken mit einer Schwäche von Organen des endokrinen Systems auch ohne Mitwirkung erblicher Faktoren ihre Entstehung verdankt. Andererseits aber wird zweifellos in vielen Fällen eine Entwicklung von Krebs-Keimanlagen und damit die Krebsbildung durch eine vererbte Veranlagung begünstigt und gefördert. Es kann sowohl eine allgemeine Krebsveranlagung als Auswirkung hormonaler Störungen infolge einer Schwäche von Organen des endokrinen Systems vererbt werden als auch eine organgebundene Veranlagung infolge größerer Empfindlichkeit oder mangelnder Widerstandsfähigkeit gewisser erbbedingt schwacher Organe gegenüber äußeren Umwelteinwirkungen und Schädigungen.

Auch NIELSEN und CLEMMESSEN fanden in ihrem Material Merkmale, die auf eine vererbte Tendenz bei neoplastischen Krankheiten hindeuten, und BUSK zeigt anhand seiner Daten, daß Krebs bei eineiigen Zwillingen eine stärkere Zunahme aufweist als bei zweieiigen, wobei hier vor allem eine Kongruenz lokaler Art auffällt.

Nach PELLER besteht bei allen Arten von Krebs beim Menschen immer ein Umweltfaktor - Kanzerogene -, der eine somatische Zellmutation hervorruft, und immer ein autosomaler Faktor - die allgemeine Disposition. Ersterer erklärt die großen Variationsmöglichkeiten der Organverteilung und der Struktur des Krebses. Die Disposition zum Krebs ist nicht unbedingt organspezifisch, aber bei einigen menschlichen Krebsarten, die durch organgebundene Faktoren begünstigt werden, kann sie

manchmal für den Krebs eine entsprechende Wirkung zeitigen.

SCHÖNBAUER betrachtet das Problem der Vererbung des Krebses noch von einem anderen Gesichtspunkt aus und kommt zu der Überzeugung, es sei nicht so, daß in der Nachkommenschaft von Ehepaaren, die beide an Karzinom verstorben sind, das Karzinom besonders häufig auftritt. Die Häufigkeit des Auftretens des Karzinoms in der Deszendenz hängt davon ab, ob die krebserkrankten Nachkommen von jungen oder von alten Karzinomträgern abstammen. Von jungen Karzinomträgern stammen bedeutend mehr Karzinome ab als von alten. Auffallend ist auch, daß unter den Nachkommen von Karzinomträgern Frauen häufiger befallen werden als Männer, vielleicht weil sie hormonalen Störungen mehr ausgesetzt sind als jene. Gleichzeitig werden von diesen Nachkommen wieder mehr Menschen unter 60 Jahren vom Krebs befallen als darüber. Von 83 untersuchten Stammbäumen männlicher jugendlicher Karzinomträger stammen wieder 44 Stammbäume ab, die in der Deszendenz insgesamt 69 Karzinome aufweisen, das sind im Vergleich zu den Nachkommen alter Karzinomträger um die Hälfte mehr als bei jenen. Das gleiche zeigt sich auch beim weiblichen Geschlecht, wo von 38 Stammbäumen jugendlicher Karzinomträger in 23 Stammbäumen 31 Karzinome auftreten.

Bei allen diesen Untersuchungen ist von besonderem Interesse, wie sich die verschiedenen Tumorarten bezüglich der Vererbbarkeit verhalten und welche Unterschiede oder Gemeinsamkeiten zwischen den einzelnen Geschwulsttypen festzustellen sind.

Eine grundlegende Arbeit in dieser Richtung veröffentlichte JACOBSEN über das Mammakarzinom. Er zieht den Schluß, daß eine latente erbliche Disposition zum Brustkrebs besteht. Das Ergebnis dieser latenten Tendenz ist die Manifestation des Tumors, welche aktiviert wird durch den Einfluß endogen-extrachromosomaler oder exogener Faktoren mehr oder minder bekannter Art. Die erbliche Tendenz, welche unspezifisch angesehen wird, insoweit als es zur Entwicklung generell von endogenen Tumoren kommt, wird dominant übertragen und beträgt zwischen 1 und 10 % der Bevölkerung.

BUCALOSSI und VERONESI bestätigen diese Ergebnisse. Sie stellten bei 81 Patientinnen mit Mammakarzinom, deren Mütter dieselbe Krankheit hatten, eine hohe Belastung mit Brustkrebs fest; diese Tatsache wird verstärkt durch das häufige Vor-

kommen von Brustkrebs bei ihren Schwestern, welches 15mal größer war als in der Gesamtbevölkerung. Der Beginn der Krankheit bei den Töchtern kranker Mütter lag dabei um 4 Jahre vor dem der Mütter. Auch GIANFERRARI befürwortet die Existenz einer familiären Veranlagung zum Brustkrebs; er stellt fest, daß bei der Beurteilung einer erblichen Belastung allerdings nur die Fälle in Betracht kommen, bei denen eine gleichseitige Manifestation der Krankheit (rechts, links) beobachtet wird.

BRØBECK bringt in seiner Abhandlung über die Vererbbarkeit des Uterus-Ca einen Stammbaum nach WARTHIN: Von 146 Personen starben 23 an Krebs. Man vermutete das Vorhandensein einer rezessiven Empfindlichkeit für Krebs, der bei den männlichen Nachkommen den gastrointestinalen Trakt und bei den weiblichen hauptsächlich den Uterus befiel. Eine Generation später wurde die Familie durch HAUSER und WELLER nachuntersucht. Zu dieser Zeit waren 174 Personen 25 Jahre und älter. Bei 41 Personen waren 43 maligne Neoplasmen vorhanden; 20 Fälle, id est alle, bei Männern waren im Magen-Darmtrakt lokalisiert, 15 von 23 Fällen bei Frauen im Uterus. Der Stammbaum zeigt, daß Krebs teils direkt, von Generation zu Generation, teils indirekt durch Überspringen einer Generation übertragen werden kann; er ist ein Beispiel von Häufung von Karzinomen verschiedener Histogenese und Lokalisation. Eine erbliche Disposition scheint ein nicht unerheblicher Faktor bei der Genese der endogenen malignen Tumoren zu sein. Als Ergebnis wird eine mehr oder weniger große Abhängigkeit des Uterus-Ca von Erbfaktoren gefunden. Die Tendenz zu dieser Krankheit ist möglicherweise eine Eigenschaft, die mit (unvollständiger) Dominanz vererbt wird. Eine Vererbung mehrerer Faktoren kann dabei nicht ausgeschlossen werden (KEMP).

CRESSERI, GIANFERRARI, MALCOVATI, MORGANTI und BEOLCHINI zeigen, daß BRØBECK's Thesen nur für das Corpus-Ca gelten, und ARRIGONI und LOVATI stellen dazu fest, daß hierbei eine sogenannte heterotopische Komponente evident sei; d. h. der Tumor tritt in der Deszendenz uneinheitlich an verschiedenen Organen auf. Dies gilt ebenso für Leukämien, wogegen bei den Geschwülsten des Magens und der Prostata die homotopische Komponente überwiegt. Für das Collum-Ca ließ sich ebenso wie für den Blasenkrebs kein derartiger Befund erbringen. Untersuchungen von SCHÖNBAUER über das Bronchialkarzinom, das Oesophagus-Ca und das Hypernephrom bieten wegen der wenigen verwertbaren Zahlen bisher noch keine ernsthaft-

te Möglichkeit eines Nachweises bezüglich einer erblichen Disposition.

WOOLF und GARDNER untersuchten eine Sippe, deren Ursprung polygamer Art (Utah) ist, und die eine auffallende Häufung von Karzinomen des Magen-Darmtraktes zeigt. Sechs Nachkommen der 2. Generation starben an Magenkrebs oder einer Geschwulst des Darmes; der Vater an einem Melanom. In der 3. Generation wurde einem Enkel wegen eines Ca ein Stück Darm reseziert, ein anderer starb an einem Magenkarzinom, eine Enkelin an Brustkrebs. Das Durchschnittsalter betrug 61 Jahre. Aus 4 Familien stammten 24 Kinder. Drei der vier Familien verloren ein oder mehrere Kinder durch Krebs. Die ätiologische Rolle der Vererbung in dieser Verwandtschaft ist mit Sicherheit anzunehmen; die genauere Natur dieser Tendenz kann zwar derzeit noch nicht sicher bewiesen werden, doch die Verfasser nehmen eine vererbte organspezifische Disposition zum Magenkarzinom an.

HAGY zeigt, daß im Verhältnis zum Volk allgemein bei Verwandten von Magenkarzinomkranken eine größere Chance besteht, wieder an einem Magenkarzinom zu erkranken als bei Verwandten von nicht-Magenkarzinomkranken. Er verweist auf einen Stammbaum, bei dem die Häufigkeit des Magen-Ca viermal größer war als das Auftreten von Magenkrebs bei Verwandten des Kontrollkrankengutes.

Diese Ergebnisse decken sich mit den Angaben von VIDEBAEK und MOSBECH, die die Häufigkeitsquote, Magenkrebs zu bekommen, bei Verwandten von Magenkrebskranken ebenfalls viermal so groß errechnen als beim Vergleichsmaterial, während bei anderen Krebsarten die Quote bei beiden Gruppen nicht nennenswert gegeneinander erhöht ist. 41 % des Patientengutes und nur 17 % der Kontrollpersonen hatten - im Verhältnis zu allen Krebsarten - Magenkrebs. Demnach besteht eine erbliche Disposition zum Magenkrebs und exogene Faktoren sind vermutlich der Anstoß, der die Entwicklung von Magenkrebs beschleunigt. Die Chance, Magenkrebs zu bekommen, errechnet sich bei den männlichen Verwandten von Magenkrebskranken zu 29 % und bei weiblichen zu 21 %. Die Vergleichszahlen bei den Kontrollpatienten sind 7 bzw. 5 %.

BENTALL gelangt zu der Überzeugung, daß die Blutgruppensubstanzen auf Grund ihres Vorkommens in der Magenmukosa und im Magensekret Faktoren sind, die entweder den Magenkrebs verursachen oder ihn verhüten. MOSBECH beweist die

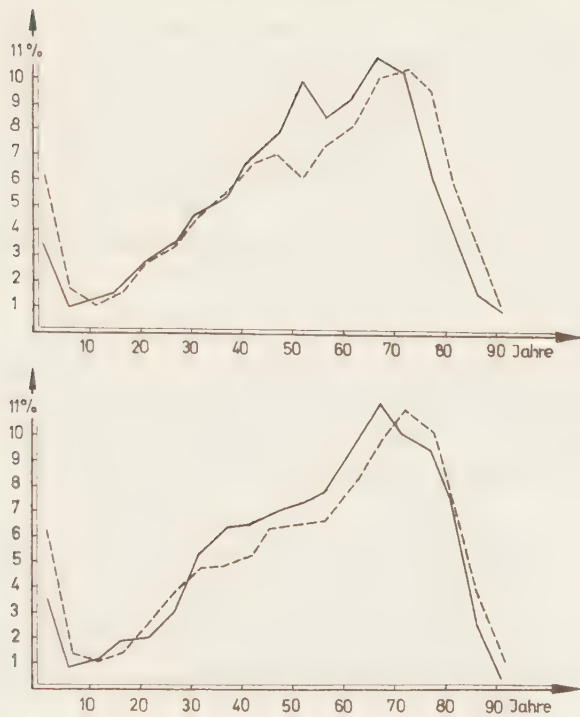


Fig. I: Altersverteilg. aller männl. u. weibl. Verwandten der Magenkrebskranken im Vergleich zur Altersverteilg. aller männl. u. weibl. Verwandten des Kontrollkrankengutes (Nach MOSBECH)
 — Patientengruppe
 ---- Kontrollgruppe

bemerkenswerte Tatsache, daß Patienten mit perniziöser Anämie 3 - 4 mal mehr Gefahr laufen, Magenkrebs zu bekommen als die Durchschnittsbevölkerung; darüberhinaus macht er ersichtlich, daß bei perniziöser Anämie und damit wahrscheinlich auch bei Magenkrebs genetische Faktoren bei der Ätiologie eine Rolle spielen. Er konnte bei einer Gruppe von 1764 Patienten mit Magenkrebs eine Vererbung der Blutgruppe A bestätigen.

SCHINZ, SCHÖNBAUER und LIKBAN sind der Meinung, daß speziell für das Magenkarzinom eine gewisse erbliche Disposition von nicht zu unterschätzender Bedeutung ist; GATEWOOD, HOLLER und DUNGAL betonen dabei den Einfluß von chronischer Gastritis, Sub- und Anazidität und perniziöser Anämie, die sich in ihrer Wirkung vielleicht im Sinne von Präkanzerosen auswirken können. Diese These wird schon seit langem vertreten, so von KONJETZNY, ANSCHÜTZ und PAYR, und sie erfährt in neuerer Zeit wieder starke Impulse durch die Arbeiten von DAVIS, SKULME und GAZUNOW.

Die Möglichkeit eines besonderen Vererbungsnachweises erörtern v. VERSCHUER und KOBER bei ihren Zwillingsuntersuchungen. Sie konnten bezüglich Art und Lokalisation des Krebses in der Gruppe der Geschwulste des Magens eine Konkordanz feststellen, welche Rückschlüsse auf eine Erbdisposition gibt, wobei sie hier zwischen unspezifischer und spezifischer Disposition unterscheiden:

"Spezifisch ist eine Erbveranlagung, die in Form eines Hauptgens spezifisch an der Entwicklung eines bestimmten Merkmals hauptsächlich beteiligt ist; unspezifisch ist sie, wenn die hauptsächlichste Ursache des betreffenden Merkmals nicht-erblicher Art ist, und die Erbveranlagung nur in unspezifischer Weise einen modifizierenden Einfluß ausüben, etwa in Form einer Organdisposition oder der Gesamtkonstitution."

Bei allen Krankheiten lassen sich aus dem Verhältnis zwischen Konkordanz und Diskordanz bei Zwillingen (s. Tab. I) Rückschlüsse auf die spezifischen und unspezifischen Erbdispositionen machen (IDELBERGER, ENGSTER, KAHLE und WEBER, THUMS).

Hierbei kommt die Erbgleichheit der eineiigen Zwillinge nicht dadurch zum Ausdruck, daß diese häufiger als die zweieiigen Zwillinge an Krebs erkranken, sondern dadurch, daß im Falle einer Erkrankung beider eineiigen Zwillinge an Krebs sie fast immer an demselben Krebs erkranken, während bei den zweieiigen Zwillingen der Krebs häufig ganz verschiedene Lokalisation zeigt.

Auf Grund der Zwillingsbefunde läßt sich für den Magenkrebs eine Erbbedingtheit nachweisen, die in Form einer unspezifischen Organdisposition bei der Verursachung von wesentlicher mitwirkender Bedeutung ist.

	E Z				ZZ + PZ			
	n	kk	k	d	n	kk	k	d
v. Verschuer und Kober	5	3	-	2	17	1	5	11
Busk, Nielsen u. Clemmesen	6	-	1	5	7	-	1	6
übrige Literatur	13	6	1	6	17	1	4	12
	24	9	2	13	41	2	10	29
Konkordanz zu Diskordanz	<u>11 : 13</u>				<u>12 : 29</u>			

Tab. I: Nachweis von spezifischer und unspezifischer Erbdisposition
 EZ eineiige Zwillinge ZZ zweieiige Zwillinge
 PZ Zwillingspaare n Gesamtzahl
 k Konkordanz der Art d Diskordanz
 kk Konkordanz von Art und Lokalisation

Faßt man die einzelnen Thesen und Ergebnisse der neueren Forschung bezüglich des vorliegenden Problems zusammen, so ergeben sich einige grundlegende, allgemein vertretene Ansichten:

Die Krebskrankheit als solche wird für sich allein nicht vererbt. Dagegen kann eine gewisse Bereitschaft bestimmter Organe zum Krebs vererbt werden. Es handelt sich dabei um endogene Faktoren, die durch Hinzukommen exogener Noxen die unspezifische, vererbte Tendenz als Krebskrankheit manifest werden lassen.

Speziell für das Magenkarzinom ist auf Grund zahlreicher Untersuchungen eine unspezifische Organ disposition mit großer Sicherheit anzunehmen.

MATERIAL UND METHODIK

Bei der vorliegenden Arbeit handelt es sich um Untersuchungen an 236 Patienten, die zwischen 1.1.1945 und 31.12.1966 mit der Diagnose Magenkrebs in die "Klinik Krecke" zu München eingeliefert wurden.

Die Schwierigkeiten, die im Laufe der Untersuchungen auftraten, waren einmal technischer Natur, was die Nachforschungen nach entlassenen Patienten betraf. Besonders Unterlagen aus den ersten Nachkriegsjahren waren oft nur unter erheblichem Zeitaufwand aufzufinden. Bei der Beschaffung dieses Materials leisteten die Beamten der Meldestelle der Stadt München durch ihre freundliche Unterstützung wertvolle Hilfe.

Von erheblich größerer Bedeutung aber sind die Schwierigkeiten, die der Patient selbst verursacht. Dabei ist schwerwiegendste Fehlerquelle die subjektive Aussage des Probanden, die zu gravierenden Ungenauigkeiten führen kann. Sowohl in Verknennung wissenschaftlicher Werte und Notwendigkeiten als auch durch Ignoranz oder Irreführung - sei es bewußt oder unbewußt, aus Voreingenommenheit oder Furcht - leistet er jenen Unsicherheitsfaktoren Vorschub, die bei derartigen Untersuchungen nicht außer Acht gelassen werden dürfen.

Schließlich ist hierzu noch grundsätzlich zu bedenken, was bei derartigen Studien erblicher Eigenschaften beim Menschen ins Gewicht fällt. Zum einen ist der Generationsabstand relativ sehr groß und die Kinderzahl der einzelnen Familien meist gering. Zum anderen ist die Zeitspanne sehr kurz, in der sich über die Krebserkrankung, die ja meist erst in der 6. Dekade manifest wird, genauere Aussagen machen lassen. Und schließlich sterben viele Individuen bereits vor Eintritt ins "Krebsalter" und können so eine Generationsfolge statistisch unbrauchbar machen.

Unter Berücksichtigung dieser Tatsachen gibt die vom Arzt durchgeführte Anamnese am ehesten eine Gewähr für eine fehlerfreie Auswertung. Im vorliegenden Falle waren die Krankengeschichten derart sorgfältig und ausführlich, daß ihr Aussagewert außer Zweifel stand und sie die beste Grundlage für den Nachweis der erblichen Belastung beim Patienten bildeten. Sowohl väterliche und mütterliche Vorfahren bis zur dritten Generation als auch alle Geschwister und Nachkommen waren in die Nach-

	♂		♀	
	V	M	V	M
kk	12	12	8	12
dk Uterus		3		3
Leber	1			1
Mamma		1		2
Bronch.	1			
Kehlk.			1	
Haut	1			
Pankr.				1

Tab. II: Herkunft der konkordanten (kk) und diskordanten (dk) Belastung von väterlicher (V) und mütterl. (M) Seite

forschungen miteinbezogen. Diese Aufzeichnungen - natürlich im Rahmen der Glaubwürdigkeit und unter möglicher Ausschaltung von Unsicherheitsfaktoren - wurden zur Feststellung einer Erbdisposition herangezogen.

Dabei wurde nach den Erkenntnissen der neueren Forschung vorgegangen. Für die Berechnung der Magenkarzinom-Gesamtbelastung war nicht die Summe aller mit Magenkrebs belasteten Patienten ausschlaggebend. Denn für das Magenkarzinom gilt, daß nur dann eine spezifische erbliche Belastung vorliegen kann, wenn der Tumor einen konkordanten Vererbungsgang aufweist; d.h. er muß in der Aszendenz bezüglich seiner Art und Lokalisation gleichermaßen manifest gewesen sein, und zwar im entwicklungsgeschichtlich zusammengehörigen Gastrointestinaltrakt.

Aus diesem Grunde schieden von den mit Krebs vorbelasteten Patienten bereits zu Beginn diejenigen aus, die in der Aszendenz nur diskordant belastet sind. Ihre Vorfahren waren zwar an Krebs erkrankt, jedoch trat der Tumor dabei an völlig anderen Organen auf, und eine spezifische erbliche Magenkrebsbelastung war folglich nicht gegeben.

Weiterhin wurde Wert darauf gelegt, mit größtmöglicher Sicherheit den Nachweis der Krebserkrankung erbringen zu können. Bei den Vorfahren der Patienten war man hierbei allein auf Erinnerungsvermögen und Glaubwürdigkeit angewiesen. In un-

	Bel.	Unbel.
Histol.	28 = 63 %	108 = 57 %
Operat.	6 = 14 %	36 = 18 %
Roentg.	2 = 5 %	10 = 5 %
Inoper.	8 = 18 %	38 = 20 %
	44	192

Tab. III: Nachweis der Krebserkrankg. durch histol. u. roentgenol. Untersuchung od. operativen Augenschein

sicheren und zweifelhaften Fällen unterblieb deswegen eine Aufnahme in die Statistik. Bei den Patienten selbst wurde durch die Anwendung der verschiedenen Untersuchungsmethoden versucht, eine möglichst hohe Quote von klinisch sicher erwiesenen Karzinomen zu erreichen. Histologische Untersuchungen am Pathologischen Institut, Operationsberichte und roentgenologische Befunde ermöglichten hierzu genauere Aussagen.

Schließlich erwies es sich im Laufe der Arbeit als zweckmäßig, bei allen Betrachtungen von vorneherein die Patienten nach dem Geschlecht aufzuteilen. Bei allen Untersuchungen zeigen sich zwischen männlichen und weiblichen Patienten mehr oder weniger starke Unterschiede und bei allen Ergebnissen treten in dieser Hinsicht deutliche Differenzen auf.

SPEZIELLER TEIL

Von den 236 Patienten, die im Rahmen dieser Arbeit bis zum Stichtag (31.12.1966) untersucht wurden, waren 140 männlichen und 96 weiblichen Geschlechts. Das ergibt ein Verhältnis von 59 : 41 und deckt sich mit der statistischen Erfahrung, daß das männliche Geschlecht weit häufiger von Magenkrebs befallen wird als das weibliche.

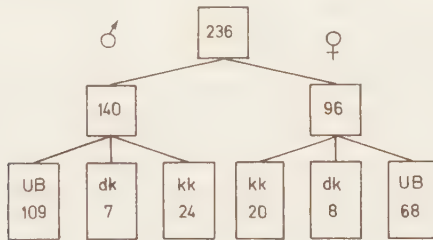


Fig. II: Aufteilung der Patienten in kon-
kordant (kk) -, diskordant (dk) -
und Unbelastete (UB)

Von diesen 236 Patienten ergab sich auf Grund der Nachforschungen bei 31 Männern und 28 Frauen eine erbliche Belastung mit Krebs. Diese Gesamtbelastung an Magenkrebs mit 25 % entspricht aber nicht der Forderung, die bezüglich der erblichen Disposition zum Magen-Ca gemacht werden muß, da sie auch die diskordant Belasteten mit einschließt.

Unter Berücksichtigung dieser Voraussetzung ist eine spezifische erbliche Belastung zum Magenkarzinom nunmehr bei 44 Patienten gegeben, und zwar bei 24 Männern und 20 Frauen. Diese Ergebnisse sind die Grundlagen der weiteren Berechnungen.

Es resultieren daraus folgende Verhältnisse:

Gesamt-Männer	: Gesamt-Frauen	140 : 96	= 59 % : 41 %
unbel. Männer	: unbel. Frauen	116 : 76	= 60 % : 40 %
belast. Männer	: belast. Frauen	24 : 20	= 54,5 % : 45,5 %

von 140 Männern sind 24 belastet	=	17 %
von 96 Frauen sind 20 belastet	=	20,8 %
Die Gesamtbelastung beträgt		18,6 %
Die Organvererbung beträgt		75,8 %

Während das Verhältnis unbelasteter Männer zu unbelasteten Frauen praktisch dem Gesamtverhältnis der Geschlechter entspricht, ist der Anteil der belasteten Frauen gegenüber dem der belasteten Männer deutlich größer. Die prozentuale Belastung mit Magenkrebs ist bei den belasteten Frauen mit 20,8 % gegenüber der der belasteten Männer mit 17 % ganz klar erhöht.

Man kann annehmen, daß hier eine Beziehung zwischen allgemeinem Stoffwechsel und Krebsentstehung vorhanden ist. Die äußerst differenzierten Vorgänge im hormonellen Haushalt des weiblichen Organismus (früheres Eintreten der Pubertät, Zyklus und Menstruation, Schwangerschaft) stehen wohl im Zusammenhang mit einem stärkeren Auftreten bestimmter krebsauslösender Faktoren. Jedenfalls ist dieser Organismus gegenüber einer erblichen Disposition zum Magenkarzinom weniger widerstandsfähig und erheblich anfälliger als der männliche.

Gleichzeitig kann aus obigen Zahlen noch eine andere Tatsache abgeleitet werden. Von den 59 Fällen, in denen die Vorfahren bereits Krebsträger waren, wurden in 44 der Tumor wieder auf das gleiche Organ der Nachkommenschaft vererbt. Eine derartig hohe Quote der Organvererbung von 75,8 % gibt Grund zur Feststellung, daß beim Magenkarzinom in lokaler Hinsicht zweifellos eine erbliche Disposition gegeben ist.

Weiterhin interessiert, inwieweit die Altersverteilung der Patienten es gestattet, Aussagen über die Krankheit und ihren Beginn sowohl bei Belasteten als auch beim Kontrollkrankengut zu machen. Hierbei geben die Tabellen IV und V Aufschluß (siehe auch Alterskurven Fig. III, IV und V).

Generell ergeben sich bei dieser Untersuchung folgende Daten:

Durchschnittsalter	belasteter Männer	58 Jahre
Durchschnittsalter	belasteter Frauen	58 Jahre
Durchschnittsalter	unbelasteter Männer	61 Jahre
Durchschnittsalter	unbelasteter Frauen	63 Jahre

Alter	Männer	Frauen	Gesamt
21 - 30		1 = 5 %	1 = 2,3 %
31 - 40	1 = 4,1 %	1 = 5 %	2 = 4,6 %
41 - 50	8 = 33,3 %	7 = 35 %	15 = 34 %
51 - 60	5 = 20,9 %	1 = 5 %	6 = 13,8 %
61 - 70	7 = 29,2 %	8 = 40 %	15 = 34 %
71 - 80	3 = 12,5 %	2 = 10 %	5 = 11,3 %
über 80			
	24	20	44

Tab. IV: Altersverteilung der belasteten Patienten

Alter	Männer	Frauen	Gesamt
21 - 30	1 = 0,9 %	1 = 1,3 %	2 = 1 %
31 - 40	3 = 2,6 %	2 = 2,6 %	5 = 2,5 %
41 - 50	10 = 8,6 %	6 = 8 %	16 = 8 %
51 - 60	43 = 37 %	15 = 20 %	58 = 30,5 %
61 - 70	41 = 35,5 %	30 = 39 %	71 = 37 %
71 - 80	17 = 14,5 %	21 = 27,8 %	38 = 20 %
über 80	1 = 0,9 %	1 = 1,3 %	2 = 1 %
	116	76	192

Tab. V: Altersverteilung der unbelasteten Patienten

Das Gesamtverhältnis erblich belasteter Patienten zum Kontrollkrankengut lautet demnach 58 : 62 Jahre. Der frühere Krankheitsbeginn von 3 Jahren bei den Männern und 5 Jahren bei den Frauen macht ersichtlich, daß bei Patienten, die erblich mit Magenkarzinom belastet sind, die Erkrankung früher auftritt als bei den Unbelasteten. Es zeigt sich, daß die erbliche Disposition bei beiden Geschlechtern für einen früheren Beginn des Magenkarzinoms verantwortlich zu machen ist, wobei noch auffällt, daß die Krankheit bei den Männern im Gegensatz zu den Frauen durchschnittlich noch um zwei Jahre früher manifest wird.

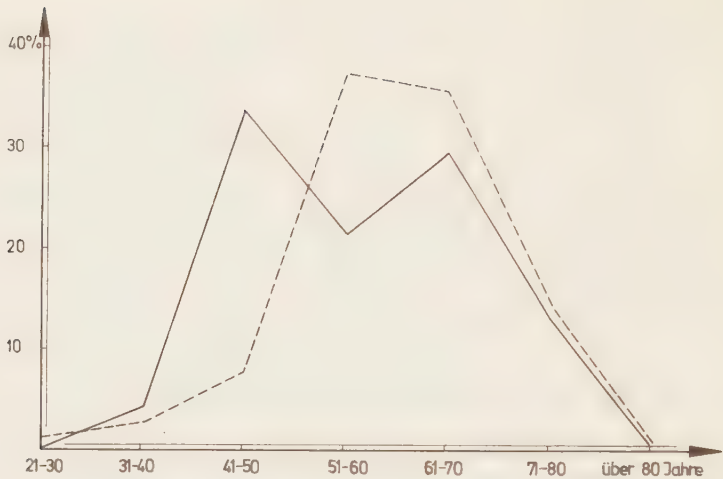


Fig. III: Alterskurve der bel. u. unbel. Männer
 — belastet ---- unbelastet

Betrachtet man die Verteilung auf die einzelnen Lebensdekaden, so kann man weitere Aufschlüsse erlangen: Der prozentuale Anteil jugendlicher Karzinomträger ist bei der Gruppe der Belasteten weit größer als bei den Unbelasteten. Zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr erkranken mehr als zweimal so viel erblich Belastete an Magen-Ca als Unbelastete und zwischen der 2. und 4. Dekade ist ihre Anzahl fast doppelt so groß als beim Vergleichskrankengut. Das spricht dafür, daß die "Chance", bereits in jugendlichem Alter an Magenkrebs zu erkranken, bei den erblich belasteten Patienten ungleich größer ist als bei den unbelasteten. Setzt man die Altersgrenze für "jugendlich" beim Karzinomträger auf das 40. Lebensjahr, so beträgt der prozentuale Anteil bei den belasteten Männern 4,1 % und bei den belasteten Frauen 10 % (im Vergleich 3,5 % und 3,9 % beim Kontrollkrankengut).

Aus Fig. III ersieht man, daß die Altersgruppe zwischen 41 und 50 Jahren mit 33,3 % den größten Anteil der belasteten männlichen Patienten stellt. Im Gegensatz zu den Unbelasteten, wo die Erkrankung zwischen dem 51. und 70. Lebensjahr ziemlich gleichmäßig verteilt ist, sinkt die Kurve bei den Belasteten zwischen dem 51. und

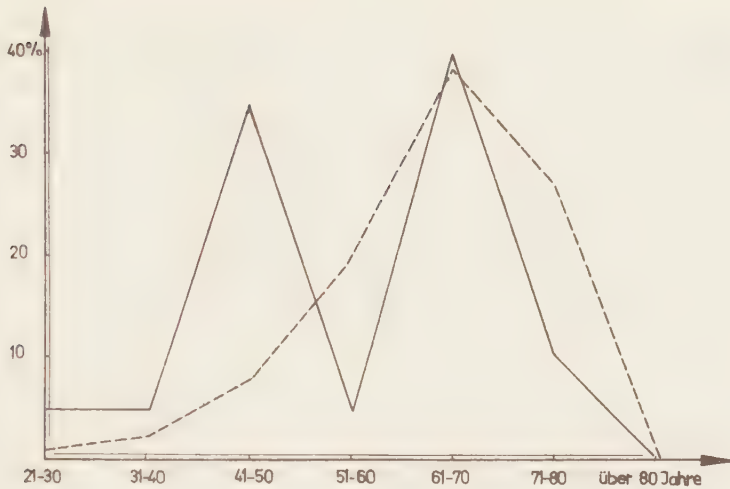


Fig. IV : Alterskurve der bel. u. unbel. Frauen
 — belastet - - - - - unbelastet

60. Lebensjahr stark ab, um sich erst in der 6. Dekade wieder der Vergleichsgruppe zu nähern.

Dazu ist folgendes zu bemerken: Ein durch eine erbliche Disposition zum Magenkarzinom vorbelastetes Individuum muß nicht unbedingt an einem Magen-Ca erkranken. Andererseits kann ein solches Individuum auch an einem Magenkrebs erkranken, der in der Hauptsache nicht durch spezifische Belastungsfaktoren ausgelöst wurde, sondern mehr dem Typus des sogenannten "Alterskrebses" gleichkommt. Dieser Unterschied der beiden Erkrankungsformen ist aus der Krankenstatistik nicht ersichtlich. Dagegen vermag die Kurve diese Tatsache zu verdeutlichen.

Die Gruppe der belasteten Patienten zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr ist deswegen schwächer besetzt, weil man annehmen darf, daß ein Großteil dieser Patienten auf Grund seiner erblichen Belastung die Krebserkrankung bereits in der vorherigen Dekade erlebte. Die Werte zwischen 41 und 50 Jahren umfassen also wohl in der Mehrzahl jene Individuen, deren Magenkrebskrankung auf Faktoren zurückzuführen ist, die unter dem Begriff "erbliche Disposition" verstanden werden. Die Werte zwis-

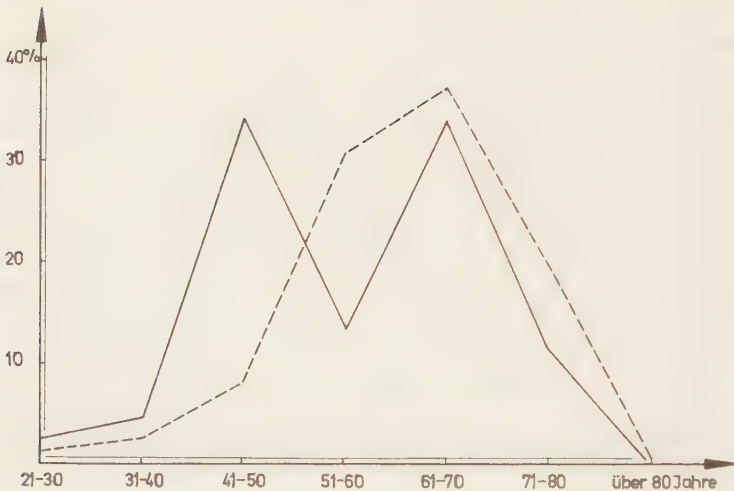


Fig. V: Alterskurve aller Patienten
 — belastet - - - - - unbelastet

schen 61 und 70 Jahren dagegen bezeichnen entsprechend dazu den Anteil jener Patienten, bei denen trotz erblicher Belastung die Krebskrankheit vermutlich mehr im Rahmen der Häufigkeit auftrat, wie sie für die Allgemeinheit des unbelasteten Patientengutes repräsentativ ist.

Noch deutlicher tritt dieses Phänomen bei Figur IV in Erscheinung. Die Werte der 4. und 5. Dekade schließen augenscheinlich alle erblich bedingten Krebserkrankungen bei den Frauen ein, wobei sich wohl auch hier der geringe Anteil der 51 - 60-jährigen im hohen Anteil der 41 - 50-jährigen ausdrückt. Der Prozentsatz der belasteten Patienten zwischen 61 und 70 Jahren deckt sich hier ebenfalls annähernd mit dem der unbelasteten (39 % : 40 %).

Eine Gesamtübersicht über das Patientengut bringt Figur V. Die Kurve der unbelasteten Patienten zeigt die altersmäßige Aufteilung der Magenkrebskrankung, wie sie als durchschnittlich und gültig angenommen werden darf. Die Werte erreichen zwischen 51 und 60 Jahren mit 30,5 % eine erste Höhe, um über ein Maximum von 37 % in der 6. Dekade auf 20 % in der 7. Dekade abzusinken.

Dagegen hat die Kurve der belasteten Patienten ihr erstes Maximum von 34 % bereits zwischen 41 und 50 Jahren. Es handelt sich bei dieser Zahl wohl in der Mehrzahl um die echten, durch erbliche Belastung stimulierten Magenkrebs Erkrankungen. Die Werte fallen dann auf 13,8 % zwischen dem 51. und 60. Lebensjahr ab, da die Individuen, die "normalerweise" in diesem Lebensabschnitt an Magenkrebs erkrankt wären, die Krankheit wegen ihrer Erbdisposition anscheinend schon früher erlebten. Mit 34 % in der 6. Dekade erreicht die Kurve dann annähernd wieder die der Unbelasteten, was auf einen relativ gleich großen Anteil mehr altersmäßig bedingter Krebserkrankungen bei den Belasteten in diesem Zeitraum hinweist.

Im folgenden Abschnitt sollen nun die Verschiedenheit der Verlaufsformen der Krebserkrankung beim belasteten Patientengut und bei der Kontrollgruppe untersucht werden.

Diese Ergebnisse lauten:

Durchschnittliche Beschwerdedauer ante operationem bei	
belasteten Männern	9,6 Monate
belasteten Frauen	9,7 Monate
unbelasteten Männern	26,9 Monate
unbelasteten Frauen	24,8 Monate.

Während also die belasteten Patienten bereits nach etwas mehr als einem Dreivierteljahr zur Behandlung kommen, da sich ihre Beschwerden in dieser Zeitspanne bis an die Grenzen des Erträglichen steigerten, ist die Zeitspanne, in der der Krankheitsprozeß bei den unbelasteten Patienten bis zum gleichen Stadium fortschreitet, nahezu dreimal so groß. Die erbliche Belastung hat also einen Einfluß auf den Krankheitsverlauf.

Das geht auch aus den Tabellen VI und VII hervor, Vergleicht man die angegebene Beschwerdedauer der Belasteten und die der Unbelasteten, so ergibt sich, daß der prozentuale Anteil jener Patienten, die über Beschwerden von einem Jahr und weniger ante op. klagten, auf der Seite der Belasteten bei weitem überwiegt. 83 % der belasteten Männer und 90 % der belasteten Frauen gaben eine Beschwerdedauer bis zu einem Jahr ante op. an, während nur 36 % der unbelasteten Männer und 45 % der unbelasteten Frauen in der selben Zeitspanne ante op. über Beschwerden klagten. Die

Dauer	Männer	Frauen	Gesamt
1 - 6 W.	3 = 13 %	1 = 5 %	4 = 9 %
2 - 5 M.	5 = 20 %	3 = 15 %	8 = 18 %
6 - 8 M.	8 = 33 %	9 = 45 %	17 = 39 %
8 - 12 M.	4 = 17 %	5 = 25 %	9 = 20 %
1 - 2 J.	4 = 17 %	2 = 10 %	6 = 13 %
	24	20	44

Tab. VI: Beschwerdedauer der Belasteten ante op.

Dauer	Männer	Frauen	Gesamt
1 - 6 W.	12 = 10 %	8 = 10 %	20 = 11 %
2 - 5 M.	21 = 18 %	15 = 20 %	36 = 18 %
6 - 12 M.	9 = 8 %	11 = 15 %	20 = 11 %
1 - 2 J.	20 = 17 %	10 = 14 %	30 = 14 %
2 - 3 J.	22 = 19 %	15 = 20 %	37 = 19 %
über 3 J.	32 = 28 %	17 = 21 %	49 = 27 %
	116	76	192

Tab. VII: Beschwerdedauer der Unbelasteten ante op.

Gesamtbeschwerdedauer bis zu einem Jahr ante op. verhält sich demnach zwischen Belasteten und Unbelasteten wie 86 : 40.

Der mehr als doppelt so große Anteil von Patienten mit einer relativ kurzen Anamnese auf seiten der Belasteten läßt den Schluß zu, daß sich hier die erbliche Disposition im Sinne einer höheren Malignität auswirkt und den Fortgang des Krankheitsprozesses stark beschleunigt.

Hierzu sind auch die Angaben der Patienten über die Art ihrer Beschwerden recht aufschlußreich. Symptome wie Aufstoßen vor und nach dem Essen, Appetitlosigkeit oder Völlegefühl sind zwar bei den Belasteten zahlenmäßig vermehrt, ihre Bedeutung bei der Beurteilung des Magenkarzinoms jedoch wegen der individuellen Empfindbar-

	Männer	Frauen	Gesamt
Efflatio	6 = 25 %	4 = 20 %	10 = 23 %
Appetit losigkeit	8 = 33 %	9 = 48 %	17 = 38 %
Völlegefühl	5 = 19 %	2 = 10 %	7 = 15 %
Druckgefühl	11 = 48 %	7 = 30 %	18 = 40 %
Obstipation	5 = 19 %	5 = 25 %	10 = 23 %
Gewichtsverlust	17 = 69 %	13 = 68 %	30 = 69 %
Kachexie	5 = 19 %	4 = 20 %	9 = 20 %
Teerstühle	3 = 12 %	2 = 10 %	5 = 12 %
Schmerzen	12 = 50 %	11 = 52 %	23 = 51 %
Erbrechen	13 = 52 %	10 = 50 %	23 = 51 %
Erbr. von Blut	4 = 15 %	4 = 20 %	8 = 18 %

Tab. VIII: Symptome der Belasteten ante op.

	Männer	Frauen	Gesamt
Efflatio	19 = 16 %	7 = 9 %	26 = 13 %
Appetit losigkeit	32 = 28 %	16 = 21 %	48 = 25 %
Völlegefühl	4 = 3 %	1 = 1 %	5 = 3 %
Druckgefühl	27 = 23 %	13 = 17 %	40 = 20 %
Obstipation	19 = 16 %	9 = 11 %	28 = 14 %
Gewichtsverlust	67 = 59 %	32 = 42 %	99 = 52 %
Kachexie	3 = 3 %	2 = 2 %	5 = 3 %
Teerstühle	13 = 10 %	6 = 8 %	19 = 9 %
Schmerzen	40 = 35 %	28 = 38 %	68 = 35 %
Erbrechen	35 = 30 %	27 = 35 %	62 = 32 %
Erbr. von Blut	9 = 8 %	5 = 7 %	14 = 7 %

Tab. IX: Symptome der Unbelasteten ante op.

keit gering. Druckgefühl in der Magengegend und Schmerzen können eher zur Bewertung herangezogen werden; ihr Anteil ist bei den belasteten Patienten deutlich größer. Prozentual ebenfalls eindeutig erhöht sind die Symptome der real zu nennenden Magenkrebsbeschwerden wie kachektische Mattigkeit, Erbrechen, zum Teil von Blut, und Gewichtsverlust, der bisweilen in verhältnismäßig kurzer Zeit ungeheuer groß war. Zu bemerken wäre noch eine Tendenz zum palpablen Tumor bei den Belasteten, die aber wegen lückenhafter Anamnese nicht in die Statistik aufgenommen wurde. Geschlechtsmäßige Unterschiede zeigen sich hierbei weder beim Patientengut noch beim Kontrollmaterial in stärkerem Maße.

Insgesamt gesehen sprechen das unterschiedliche Auftreten und die verschieden starke Intensität der einzelnen Beschwerden für eine Auswirkung der Erbdisposition beim Verlauf des Magenkrebses. Die höhere Malignität des durch Erbfaktoren ausgelösten Magenkarzinoms ist also auch durch eine dramatischere Form des Krankheitsverlaufes gekennzeichnet.

Die folgenden beiden Tabellen sollen, obwohl sie nicht in direktem Zusammenhang mit dem Thema dieser Arbeit stehen, aufzeigen, wie sehr die Prognose von der Art der Behandlung des Magenkrebses abhängig ist. Die Resektion, die als einziger Eingriff am ehesten die Chance eines begrenzten Erfolges bietet, tritt mit 55 % bei den belasteten und mit 45 % bei den unbelasteten Patienten in Erscheinung. Dies spricht dafür, daß die belasteten Patienten auf Grund ihres akutereren Krankheitsbildes sich in einer größeren Zahl der Fälle entschließen, den Chirurgen aufzusuchen als die unbelasteten, die hier unbewußt wertvolle Zeit verstreichen lassen.

	Männer	Frauen	Gesamt
Bill. I	1 = 4 %	2 = 10 %	3 = 9 %
Bill. II	10 = 42 %	10 = 50 %	20 = 46 %
Laparot.	7 = 29 %	2 = 10 %	9 = 18 %
GE	1 = 4 %		1 = 3 %
Fistel	1 = 4 %	1 = 5 %	2 = 6 %
inop. bzw. konserv.	4 = 17 %	5 = 25 %	9 = 18 %
	24	20	44

Tab. X: Operationsart der belasteten Patienten

	Männer	Frauen	Gesamt
Bill. I	4 = 3 %	6 = 8 %	10 = 5 %
Bill. II	49 = 43 %	29 = 36 %	78 = 40 %
Laparot.	26 = 22 %	10 = 13 %	36 = 19 %
GE	4 = 3 %	5 = 7 %	9 = 5 %
Fistel	9 = 8 %	6 = 8 %	15 = 8 %
inop. bzw. konserv.	24 = 21 %	20 = 26 %	44 = 23 %
	116	76	192

Tab. XI: Operationsart der unbelasteten Patienten

	Resektionen		Fistel, GE + Laparotomie		inoperabel + konservativ	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
primär +		1		1	1	
1 - 2 W.		1			1	
2 - 4 W.	1	1	1	1	1	1
1 - 2 M.			2			1
2 - 4 M.			4			
5 - 8 M.	4	1	1		1	
8 - 12 M.		2				
1 - 2 J.	1	1				
2 - 5 J.	1	1			1	
über 5 J.		2	1			2
	17		11		9	

Tab. XII: Lebensdauer post op. der Belasteten

	Resektionen		Fistel, GE + Laparotomie		inoperabel + konservativ	
	♂	♀	♂	♀	♂	♀
primär +	1	1		2	1	2
bis 1 W.	5	2	1	2	2	2
1 - 2 W.	5	2	1	1	1	3
3 - 4 W.	6	5	6	7	4	2
1 - 2 M.	2	1	6	2	3	1
3 - 5 M.	1	2	7	3	6	1
5 - 8 M.	2	1	5	2	1	3
8 - 12 M.	6	6	1	1		
12 - 18 M.	6	1			1	
1,5 - 2 J.	3	4	1	1		1
2 - 3 J.	2	1	1			
3 - 5 J.	7		1			
über 5 J.	3	3	1	1		
	78		53		34	

Tab. XIII: Lebensdauer post op. der Unbelasteten

Die Möglichkeiten und Indikationen zu den verschiedenen Behandlungsarten sollen hier nicht erörtert werden. Letztere sind nur zur Verdeutlichung der Tabellen XII und XIII eingetragen, die Aufschlüsse über die Lebensdauer der Patienten post op. geben sollen.

Von den 44 mit Magenkrebs vorbelasteten Patienten waren bis zum Stichtag 37 verstorben, einer amtlich nicht mehr nachweisbar und 6 am Leben. Von den 192 Patienten des Kontrollkrankengutes waren 165 verstorben, 12 amtlich nicht mehr nachweisbar und 15 am Leben. Während bei den Belasteten keine Operation - mit einer Ausnahme - länger als fünf Jahre zurückliegt, ist bei den Unbelasteten seit der Operation durchschnittlich ein Zeitraum von 8 Jahren vergangen, wobei 4 Patienten 20 bzw. 13 Jahre post op. am Leben sind. Die Überlebensvergleichsquote Belastete zu Unbelasteten von 13,6 % : 7,8 % hat also nur einen begrenzten Aussagewert. Bis 1 Jahr post op. sind die Verhältniszahlen der Belasteten und Unbelasteten bezüglich der Überlebensrate ziemlich gleich, differieren auch bis zum 3. Jahr post op. nicht allzusehr. Nach dem 5. Jahr post op. ist die Überlebensrate der Unbelasteten allerdings schon erhöht und nimmt mit zunehmendem Abstand zur vorausgegangenen Operation ebenfalls stark zu. Dies betrifft sowohl die Resektionen als auch die restlichen Arten der Behandlung. Die Überlebenschance von Patienten mit früh erkanntem und behandeltem "Erb-Magenkarzinom" ist für die ersten Jahre post op. ungefähr gleich groß wie die der unbelasteten Patienten. Sie verringert sich aber in zunehmendem Maße, je weiter die Operation zurückliegt und ist, im Gegensatz zu 2,5 % für 10 Jahre post op. beiden Unbelasteten, bei den Belasteten für den selben Wert praktisch gleich null. Damit ergibt sich, daß die erbliche Disposition zum Magenkarzinom eine länger andauernde erfolgreiche Heilung dieser Krankheit verhindert.

Gleichzeitig kann man feststellen, daß die primäre Mortalität bezogen auf alle Fälle bei den belasteten Patienten 6,8 % beträgt im Gegensatz zu 3,6 % bei den unbelasteten (Gesamt: 4,2 %). Bezüglich aller Resektionen ergibt sich eine primäre Mortalität von 4,3 % bei den Belasteten im Gegensatz zu 2,3 % bei den Unbelasteten (Gesamt: 2,7 %). Hier macht sich die erbliche Belastung im Sinne einer deutlichen Verschlechterung der Prognose, auch hinsichtlich der Resektionen, bemerkbar.

Um einen vollständigen Überblick zu bekommen, wurden an alle Patienten, die am Stichtag am Leben waren, Fragebögen mit präzisen Fragen nach derzeitigem Befinden, Allgemeinzustand, Gewichtsverhältnissen usw. versandt. Von 21 lebenden Patienten - 6 belasteten und 15 unbelasteten - kamen 18 Bögen zur Auswertung.

Man kann feststellen, daß sich alle Beschwerden bei den belasteten Patienten in verstärktem Maße bemerkbar machen. Besonders öfteres Erbrechen, häufige Schmerzen

lebt seit	Oper. Art	Ca Nachw.	Allgem. befind. Appetit Verdauung Gew.verlust Kachexie Schmerzen Erbrechen neuerl. Behandlung
Belastete:			
♂ 20 M.	B II	hist.	o - o - + + - -
♂ 5 J.	B II	hist.	+ + - = - + + -
+ 5 J.	kons.	roent.	- o - = ++ + + -
+ 3 J.	B II	hist.	o - + - + + + -
Unbelastete:			
♂ 5 J.	B II	hist.	+ + + ++ - - - -
♂ 5 J.	B II	hist.	+ + + = ⊕ - - - -
♂ 10 M.	inop.	roent.	+ + - - - + - -
♂ 10 M.	B II	hist.	+ ++ + = - + - -
♂ 7 J.	B II	hist.	+ + + = - - ⊕ -
♂ 7 J.	total	hist.	+ - o - + - - -
♂ 20 J.	B II	hist.	+ + + + - ⊕ - -
♂ 5 J.	B II	hist.	o + + + - ⊕ - - -
+ 13 J.	B II	hist.	+ + + + o - - -
+ 13 J.	B II	hist.	+ + + = + - - -
+ 2 J.	Lap.	hist.	- - - - ++ + ++ +
+ 9 M.	B II	hist.	+ ++ + = - - - -
+ 1 J.	B II	hist.	o o + - - + - +
+ 10 J.	B I	hist.	+ + + + - ⊕ ⊕ -

Tab. XIV: Allgemeinzustand der lebenden Patienten

+ ja - nein o mäßig
++ stark = unverändert ⊕ manchmal

im Mittelbauch und nicht zufriedenstellendes Allgemeinbefinden, Symptome schwerwiegenderer Art, treten hierbei häufiger auf, wobei aber ebenso über mangelnden Appetit, schlechte Verdauung und häufige Schwäche und Mattigkeit geklagt wird. Natürlich zeigt sich dieser Beschwerdekomples auch bei den unbelasteten Patienten; aus den Angaben ersieht man aber, daß die relative Häufigkeit aller Symptome bei den Unbelasteten bedeutend geringer ist. Die Prognose post operationem ist demnach für jene Patienten, die durch eine erbliche Disposition zum Magenkrebs vorbelastet sind, eindeutig schlechter als für das Kontrollkrankengut, das sich nach eigenen Angaben in den meisten Fällen als von der Krankheit geheilt bezeichnet.

ZUSAMMENFASSUNG

Unter Berücksichtigung der Fehlerquellen und unter Einbeziehung der gewonnenen Erkenntnisse ergeben sich für die vorliegende Arbeit nachstehende Resultate:

- 1.) Eine erbliche Disposition zum Magenkarzinom besteht bei einem Fünftel aller Magenkrebserkrankungen.
- 2.) Es handelt sich dabei um eine unspezifische Organdisposition, welche beim Hinzutreten von Noxen die Magenkrebserkrankung auslöst.
- 3.) Der erblich bedingte Magenkrebs kann von zweierlei Art sein; einmal die Form der vermutlich mehr durch Erbfaktoren ausgelösten und zum anderen die Form der hauptsächlich altersbedingten Erkrankung. Eine scharfe Abgrenzung beider Arten voneinander ist noch nicht möglich.
- 4.) Die erbliche Belastung wirkt im Sinne eines früheren Eintritts der Magenkrebserkrankung bei belasteten Patienten, wobei der Anteil jugendlicher Karzinomträger stark erhöht ist.
- 5.) Die vererbte Krebserkrankung zeichnet sich durch eine dramatische Verlaufsform und eine schlechtere Prognose ante et post operationem aus.

LITERATUR

- | | |
|--|--|
| Abel, W. | Statistisches zum Krebsproblem
Z. f. Krebsforschg. 1947 |
| Albrecht, K. | Krebs. Forschung, Diagnose, Therapie.
Stuttgart 1963 |
| Barigazzi, C. et Dellepiane, G. | New Perspectives in Cancer Cytology
Cancer 1951 |
| Bauer, K. H. | Das Krebsproblem.
Berlin 1949 |
| Braizewa, N. et Siwasch, E. | Clinical, Roentgenologic and Histologic Parallels
in Early Forms of Cancer of the Stomach
Klin. Med. Moskau 1965 |
| Brøbeck, O. | Heredity in Cancer Uteri
Med. Diss. Kopenhagen 1949 |
| Bryant, H., Craig, W. et Pollard, M. | Cytologic Study of Gastric Aspirate for Carcinoma
Cells
J. nat. C. Inst. 1949 |
| Bucalossi, P. et Veronesi, U. | Some Observations on Cancer of the Breast in Mo-
thers and Daughters
Brit. J. of Cancer 1957 |
| Busk, T., Clemmesen, J. et Nielsen, A. | Twin Studies and other Genetical Investigations in
the Danish Cancer Registry
Brit. J. of Cancer 1948 |
| Cameron, Ch. | Die Wahrheit über Krebs
Düsseldorf 1956 |
| Cox, A. J. | Chronic Atrophic Gastritis Identification of Diffe-
rent Varieties
J. nat. C. Inst. 1949 |
| Dukes, C. E. | Cancer Control in Familial Polyposis of the Colon
Dis. Col. Rect. 1958 |
| Einfalt, W. | Vergleichende Krebs-Sektionsstatistik in Bayern
1945 - 1950
Z. f. Krebsforschg. 1952 |

- Eker, R. et Efskind, J. The Pathology and Prognosis of Gastric Carcinoma
Stockholm 1960
- Erman, M. Zwillingsuntersuchungen zur Frage der Erbllichkeit
des Uterus-Ca
Med. Diss. Hamburg 1939
- Faber, F. Krebs. Sein Gesetz und sein Geheimnis
Wien - Stuttgart 1954
- Friesen, S. The Silent Interval in Gastric Cancer
J. nat. C. Inst. 1949
- Gardner, E. A Genetic and Clinical Study of Intestinal Polyposis
Amer. J. of Hum. Gen 1951
- Gianferrari, L. Actualités en matière d' oncogénétique humaine
Acta gen. 1956
- Gütgemann, A. et Schreiber, H.W. Das Magen- und Kardiakarzinom
Stuttgart 1964
- Hagy, G. A Familial Study of Gastric Carcinoma
Amer. J. of Hum. Gen 1954
- Concentration of Gastric Carcinoma, Peptic Ulcer
and Cholecystitis in a Family Group
Amer. J. of Hum. Gen. 1955
- Hanhart, E. Auffallend geringe Bedeutung der "Belastung mit
Krebs" ...
Schweiz. Med. Wschr. 1943
- Harvey, H., Titherington, J., Stout, A. et St. John, F. Gastric Carcinoma
Cancer 1951
- Hebbel, R. The Topography of Chronic Gastritis in Cancer-
Bearing Stomachs
J. nat. C. Inst. 1949
- Hirschberg, A. Studies of Gastric Carcinoma
Ann Arbor 1961
- Howes, E. The Role of Mucous Cells in the Production of Ga-
stric Neoplasms
J. nat. C. Inst. 1949

- | | |
|------------------------------|---|
| Jacobsen, O. | Heredity in Breast Cancer
Med. Diss. Kopenhagen 1946 |
| Kemp, T. | Heredity in Cancer
Acta path. et microbiol. Scand. 1948 |
| Konjetzny, G. | Der Magenkrebs.
Stuttgart 1938 |
| Lentz, O. | Die Vererbung der Krebsveranlagung
Nova act. Leopold. 1944 |
| Lewin, E. | Gastric Cancer.
Stockholm 1960 |
| Marquardt, H. | Neue Entwicklungen in der Erblichkeitsforschung
und ihre Bedeutung in der Frage der Krebsentste-
hung.
Rede vor der "Arbeitsgemeinschaft für Krebsbe-
kämpfung im Lande Nordrhein-Westfalen" 1964 |
| Meissner, W. | Malignancy of Gastric Cancer
J. nat. C. Inst. 1949 |
| Michaelis, P. | Beziehungen zwischen Krebsentstehung und plasma-
tischer Vererbung
Z. f. Krebsforschg. 1949 |
| Mosbech, J. | ABO Blood Groups in Stomach Cancer
Acta gen. et sat. med. 1958 |
| Nielsen, A. et Clemmesen, J. | Twin Studies in the Danish Cancer Registry
Brit. J. of Cancer 1957 |
| Oberling, Ch. | Krebs. Das Rätsel seiner Entstehung
Hamburg 1959 |
| Oeser, H. | Zur Krebshäufigkeit
Z. f. Krebsforschg. 1950 |
| Peller, S. | Genetics of Childhood Cancer
Acta gen. 1956 |
| Plöttner, Th. | Über den Einfluß erblicher Belastung auf Beginn
und Verlauf des Magenkarzinoms
Med. Diss. Berlin 1941 |
| Rajewski, B. | Zur Mutationstheorie der Krebsentstehung
Z. f. Krebsforschg. 1949 |

- Reed, E. et Neel, J. A genetic Study of Multiple Polyposis of the Colon
Amer. J. of Hum. Gen. 1955
- Rutten, A. P. Neurogenic Tumours of the Stomach
Brit. J. Surg. 1965
- Schinz, H. Vom Krebs und seiner Bekämpfung
Zürich 1949
- , Cocchi, U. et Neuhaus, J.
Die Vererbung des Krebses beim Menschen
Zürich 1948
- Schönbauer, L. Beziehungen des Karzinoms zur Nachkommenschaft
Wiener klin. Wschr. 1952
- Untersuchungen über Vererbung beim Karzinom
Wiener med. Wschr. 1951
- Seybolt, J., Papanicolaou, G. et Cooper, W.
Cytology in the Diagnosis of Gastric Cancer
Cancer 1951
- Smital, H. Krebs und Vererbung
Z. f. Krebsforschg. 1941
- Smithers, D. W. Family Histories of 459 Patients with Cancer of
the Breast
Brit. Canc. J. 1948
- State, D., Gavisser, D., Hubbard, Th. et Wangenstein, O.
An Attempt to Identify Likely Precursor Groups of
Gastric Cancer
J. nat. C. Inst. 1949
- Steiner, P. E. Etiologic Implications of the Racial Incidences of
Gastric Cancer
J. nat. C. Inst. 1949
- Strong, L. C. Genetik und Krebs
Z. f. Krebsforschg. 1949
- Krebs durch Mutation
Z. f. Krebsforschg. 1949
- Eine neue Theorie über Mutation und Krebsentste-
hung
Z. f. Krebsforschg. 1949

- Verschuer, O. v. et Kober, E. Die Frage der erblichen Disposition zum Krebs
Wiesbaden 1956
- Genetik des Menschen
München 1959
- Vertin, P. G. Bedrijfsgeneeskundige aspecten van het ulcus pepti-
cum
Med. Diss. Groningen 1954
- Videbaek, A. et Mosbech, J. Genetic Causal Factors in Cancer of the Stomach
Dan. Med. Bull. 1954
- Warren, S., Gilligan, R. et Moor, R. Chromatography of Gastric Juice in Cancer
J. nat. C. Inst. 1952
- Weitz, W. Die Vererbung innerer Krankheiten
Stuttgart 1936
- Wester, J. G. Surgery of Gastric Carcinoma
Med. Diss. Utrecht 1956
- Woolf, Ch. A Further Study on the Familial Aspects of Carci-
noma of the Stomach
Amer. J. of Hum. Gen. 1956
- A Genetic Study of Carcinoma of the Large Intestine
Amer. J. of Hum. Gen. 1958
- , et Gardner, E. Carcinoma of the Gastrointestinal Tract
J. of Hered. 1950
- Zylmann, E. Ein statistischer Beitrag zur Krebshäufigkeit
Z. f. Krebsforsch. 1952

LEBENS LAUF

Am 30. Mai 1942 wurde ich, Gerd Sommer, als erster Sohn des Dipl.-Ing. Erwin Sommer und seiner Ehefrau Ellen, geb. Sylge, zu München geboren.

Nach dem Besuch der Volksschule in Rosenheim von 1948 - 1952 trat ich auf das dortige Humanistische Gymnasium über, wo ich im Juli 1961 die Reifeprüfung ablegte.

Seit November 1961 bin ich an der Universität zu München immatrikuliert, an der ich seither mit Ausnahme von zwei Semestern Philosophie das Studium der Medizin betreibe. Im April 1965 bestand ich die ärztliche Vorprüfung und arbeitete bisher während der Semesterferien als Famulus auf den Abteilungen für innere Krankheiten am Krankenhaus München-Schwabing und am Kinderkrankenhaus München-Schwabing sowie auf den Abteilungen für Chirurgie und Gynäkologie am Kreiskrankenhaus in Haag. Im November 1968 schloß ich mein Studium mit dem Staatsexamen ab.

